

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

**Ergänzung zu eingereichten Dossierunterlagen**

*Chronische Hepatitis C*

Stand: 08.01.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Ergänzung zum Modul 1</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Ergänzung zum Modul 2</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Ergänzungen und Berichtigungen zum Modul 4A</b> .....	<b>6</b>
3.1 Berichtigung zu Abschnitt 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	6
3.2 Berichtigung zu Abschnitt 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	7
3.3 Ergänzungen zum Anhang E .....	10
3.4 Ergänzungen und Berichtigungen zum Anhang F .....	12
3.4.1 Ergänzung zum Bewertungsbogen für die Studie LONESTAR (GS-US-337- 0118) .....	12
3.4.2 Ergänzung zum Bewertungsbogen für die Studie ELECTRON-2 (GS-US337- 0122) .....	13
3.4.3 Ergänzung und Berichtigung zum Bewertungsbogen für die Studie ADVANCE .....	13
3.4.4 Ergänzung und Berichtigung zum Bewertungsbogen für die Studie ATTAIN ....	14
3.4.5 Ergänzung zum Bewertungsbogen für die Studie ILLUMINATE .....	14
3.4.6 Ergänzung zum Bewertungsbogen für die Studie PROPEL .....	15
3.4.7 Ergänzung zum Bewertungsbogen für die Studie QUEST-1 .....	15
3.4.8 Ergänzung zum Bewertungsbogen für die Studie REALIZE .....	15

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	4
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – <b>weitere Untersuchungen</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 5-9 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-337-0121 .....	10
Tabelle 5-10 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SOLAR-1 GS-US-337-0123 .....	10
Tabelle 5-15 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Flamm 2013 .....	10
Tabelle 5-24 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-1 .....	11
Tabelle 5-25 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-2 .....	11
Tabelle 5-26 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REALIZE VX-950-TiDP24-C216 .....	11
Tabelle 5-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RESPOND-2 (P05101) .....	11

## Abbildungsverzeichnis

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## 1 Ergänzung zum Modul 1

Die folgende Tabelle enthält die Angaben zum voraussichtlichen ATC-Kode des Arzneimittels.

Tabelle 1- 4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>ATC-Code:</b>	<b>J05AX65</b> <sup>1)</sup>
1) Voraussichtlicher ATC-Kode ab 2016 entsprechend Angaben des WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology ( <a href="http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/">http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/</a> )	

## 2 Ergänzung zum Modul 2

Die folgende Tabelle enthält die Angaben zum voraussichtlichen ATC-Kode des Arzneimittels.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>ATC-Code:</b>	<b>J05AX65<sup>1)</sup></b>
1) Voraussichtlicher ATC-Kode ab 2016 entsprechend Angaben des WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology ( <a href="http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/">http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/</a> )	

### **3 Ergänzungen und Berichtigungen zum Modul 4A**

#### **3.1 Berichtigung zu Abschnitt 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

##### **Recherche nach den Studien zur Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV für weitere Untersuchungen**

Auf Seite 112, 3. Absatz, vorletzter Satz, muss es heißen:

Im Hinblick auf die weiteren Unter-Fragestellungen (insbesondere Genotyp und Status in Bezug auf eine antivirale Vorbehandlung der CHC) wurden 27 Publikationen für jede Unter-Fragestellung in der Volltext-Sichtung separat geprüft.

### 3.2 Berichtigung zu Abschnitt 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

In Tabelle 4-36 (S. 122-126) muss es heißen:

Tabelle 4- 36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – **weitere Untersuchungen** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a,b</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
<b>Studien für den Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose</b>				
ADVANCE	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (38-42)	nein	ja	abgeschlossen
ILLUMINATE	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR (43-45)	nein	ja	abgeschlossen
Marcellin 2011	clinicaltrials.gov <sup>c</sup> ICTRP WHO EU CTR (50-52)	nein	ja	abgeschlossen
OPTIMIZE	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (53-56)	nein	ja	abgeschlossen
SPRINT-2	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (57-60)	nein	ja	abgeschlossen
<b>Studien für den Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose</b>				
ADVANCE	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (38-42)	nein	ja	abgeschlossen
QUEST-1	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund	nein	ja	abgeschlossen

<b>Studie</b>	<b>Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate<sup>a,b</sup>)</b>	<b>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)</b>	<b>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>
	(74-77)			
QUEST-2	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (78-81)	nein	ja	abgeschlossen
SPRINT-1	clinicaltrials.gov EU CTR PharmNet.Bund (82-84)	nein	ja	abgeschlossen
SPRINT-2	clinicaltrials.gov <sup>c</sup> ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (57-60)	nein	ja	abgeschlossen
<b>Studien für den Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT1</b>				
REALIZE	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (91-94)	nein	ja	abgeschlossen
Flamm 2013	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (99-102)	nein	ja	abgeschlossen
RESPOND-2	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (103-106)	nein	ja	abgeschlossen
<b>Studien für den historischen Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und HIV-Ko-Infektion</b>				
Rodriguez-Torres 2012	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR (109-111)	nein	ja	abgeschlossen
Sulkowski 2013a	clinicaltrials.gov	nein	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a,b</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
	ICTRP WHO EU CTR (112-115)			
Sulkowski 2013b	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (116-119)	nein	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Für folgende Studien waren zum Zeitpunkt der Recherche im Register clinicaltrials.gov keine Ergebnisse hinterlegt. Der <b>Registereintrag</b> ist daher – im Sinne der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) – nicht relevant und wurde ausgeschlossen; die Studien selbst wurden jedoch in den Studienpool eingeschlossen, weil andere Quellen zur Verfügung standen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien mit der Fixkombination Ledipasvir/Sofosbuvir: ELECTRON (Part 6); ELECTRON-2; ERADICATE; GS-US-337-0113 (Japan); GS-US-337-0121; ION-1; ION-2; ION-3; LONESTAR; SOLAR-1 (GS-US-337-0123)</li> <li>• Studie mit der Vergleichstherapie Peginterferon/Ribavirin/Proteasehemmer: ATTAIN; Manns 2014</li> <li>• Studien mit der Vergleichstherapie Peginterferon/Ribavirin: Bronowicki 2014; COMMAND-1; JUMP-C; PROPEL</li> </ul>				

### 3.3 Ergänzungen zum Anhang E

Tabelle 5- 9 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-337-0121

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In der Studie soll die antivirale Wirkung der Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir allein bzw. in Kombination mit Ribavirin untersucht werden. Sicherheit und Verträglichkeit der verabreichten Regime sollen bewertet werden.  Angaben zu Hypothesen liegen in den verfügbaren Quellen nicht vor.

Tabelle 5- 10 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SOLAR-1 GS-US-337-0123

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse wurde durchgeführt. Analysiert wurden die Endpunkte SVR4 für alle Teilnehmer sowie SVR12 für Patienten, bei denen eine 12-wöchige Therapie durchgeführt wurde. Es wurden außerdem Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit durchgeführt.  Es war nicht vorgesehen, die Studie vorzeitig zu beenden.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde im Verhältnis 1:1 randomisiert; eine Stratifizierung erfolgte nicht.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Entsprechende Informationen liegen in den verfügbaren Quellen nicht vor.

Tabelle 5- 15 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Flamm 2013

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um den Einfluss von bestimmten Faktoren, die zu Beginn der Studie bestimmt wurden (bspw. HCV-Genotyp), auf den Endpunkt SVR zu untersuchen.

Tabelle 5- 24 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-1

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Entsprechende Angaben lagen nicht vor.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entsprechende Angaben lagen nicht vor.

Tabelle 5- 25 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-2

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Entsprechende Angaben lagen nicht vor.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entsprechende Angaben lagen nicht vor.

Tabelle 5- 26 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REALIZE VX-950-TiDP24-C216

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es wurden zwei unterschiedliche Interventionen miteinander verglichen: Peginterferon alfa-2a (Pegasys <sup>®</sup> ) + Ribavirin (Copegus <sup>®</sup> ) in den Behandlungsgruppen 1 und 3 bzw. Peginterferon alfa-2b + Ribavirin (Rebetol <sup>®</sup> ) in den Behandlungsgruppen 2 und 4.

Tabelle 5- 27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RESPOND-2 (P05101)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entsprechende Angaben lagen nicht vor.

### 3.4 Ergänzungen und Berichtigungen zum Anhang F

#### 3.4.1 Ergänzung zum Bewertungsbogen für die Studie LONESTAR (GS-US-337-0118)

##### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A centralized randomization procedure was used for this study once eligibility had been confirmed, whereby study treatment (SOF/LDV±RBV for 8 or 12 weeks) was assigned to subjects according to the randomization schedule. This was an open-label study composed of 2 parallel cohorts.

A, B, C, D

---

##### Endpunkt: SVR12

##### 1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

The primary efficacy endpoint was SVR12, defined as HCV RNA < LLOQ 12 weeks after stopping study treatment for subjects in the FAS. The full analysis set (FAS) included subjects who were randomized into the study and received at least 1 dose of study drug (ie, SOF/LDV±RBV). Subjects who received study drug other than that to which they were assigned were analyzed according to the study drug received.

A, B, C,D

---

##### Endpunkt: SVR

##### 1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

The secondary efficacy endpoints were SVR2, SVR4, SVR8 and, SVR24 defined as HCV RNA < LLOQ 2, 4, 8 and 24 weeks after the last dose of study drug for subjects in the FAS. The full analysis set (FAS) included subjects who were randomized into the study and received at least 1 dose of study drug (ie, SOF/LDV±RBV). Subjects who received study drug other than that to which they were assigned were analyzed according to the study drug received.

A, B, C,D

---

##### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

LONESTAR ist eine open-label Studie.

---

### 3.4.2 Ergänzung zum Bewertungsbogen für die Studie ELECTRON-2 (GS-US337-0122)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Keine entsprechenden Angaben im Protokoll.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Keine entsprechenden Angaben im Protokoll.

---

### 3.4.3 Ergänzung und Berichtigung zum Bewertungsbogen für die Studie ADVANCE

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

**Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppel-blinde Studie (A).

---

### 3.4.4 Ergänzung und Berichtigung zum Bewertungsbogen für die Studie ATTAIN

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie (A).

---

2.

##### für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3.4.5 Ergänzung zum Bewertungsbogen für die Studie ILLUMINATE

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (A,B).

---

### 3.4.6 Ergänzung zum Bewertungsbogen für die Studie PROPEL

Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Entsprechende Angaben fehlen (A,B).

---

### 3.4.7 Ergänzung zum Bewertungsbogen für die Studie QUEST-1

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (A, B).

---

### 3.4.8 Ergänzung zum Bewertungsbogen für die Studie REALIZE

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine Hinweise auf Verzerrung vor (A, B).

---